ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.015.15:615.214.22 DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.84

Л. И. Покачайло

ГРАНДОПАМ И ГРАНДАКСИН®: ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ НАТОЩАК

Производственное республиканское унитарное предприятие «Минскинтеркапс», г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена экспериментальному доказательству биологической эквивалентности двух лекарственных препаратов, содержащих тофизопам – Грандопам, капсулы, 50 мг производства УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь и препарата Грандаксин®, таблетки, 50 мг производства ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия, у здоровых добровольцев натощак. В результате проведенного исследования установлена биологическая эквивалентность лекарственных препаратов – Грандопам и Грандаксин®. Для тофизопама выполняются критерии сопоставимости показателей максимальной концентрации в сыворотке крови после приема препарата и площади под фармакокинетической кривой. 90% доверительные интервалы для ожидаемых средних значений основных фармакокинетических параметров AUC и C_{max}, полностью входят в диапазон биоэквивалентности. Профиль безопасности обоих препаратов оценивается как сопоставимый и удовлетворительный.

Ключевые слова: тофизопам, грандопам, грандаксин, биоэквивалентность.

ВВЕДЕНИЕ

Биоэквивалентность (БЭ) – это одна из фундаментальных концепций в области фармации, играющая ключевую роль в разработке лекарственных препаратов (ЛП) и регулировании их применения. Она определяется как отсутствие существенной разницы в скорости и степени, в которой активный ингредиент или активная часть фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становится доступным в месте действия препарата при введении в той же молярной дозе в аналогичных условиях в рамках надлежащим образом спланированного исследования. Таким образом, подтверждение биоэквивалентности гарантирует, что генерический ЛП доставит в кровь пациента такое же количество активных ингредиентов за такое же время, что и оригинальный ЛП.

Важность БЭ при разработке ЛП трудно переоценить. Она служит суррогатным показателем клинической эффективности и безопасности, позволяя регулятору одобрять генерические ЛП без необходимости проведения дорогостоящих и длительных клинических испытаний. Кроме того, исследования БЭ являются неотъемлемой частью разработки новых ЛП: они помогают подтвердить клиническую и терапевтическую эквивалентность ЛП различных производителей, отличающихся по дозировке или технологии производства. Это гарантирует, что новый ЛП будет оказывать такое же терапевтическое действие, как и оригинальный ЛП, гарантируя эквивалентную безопасность пациентов.

Понимание и обеспечение БЭ является важнейшим аспектом фармацевтической науки. Это формирует основу для принятия нормативных решений и играет решающую роль в укреплении общественного здравоохранения, гарантируя, что все продаваемые ЛП, фирменные или генерические, безопасны, эффективны и могут использоваться взаимозаменяемо.

Согласно современным требованиям, изложенным в нормативных документах в сфере обращения лекарственных средств Евразийского экономического союза, биоэквивалентность (bioequivalence, БЭ) – это отсутствие значимых различий по скоро-

сти и степени, с которыми действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становятся доступными в месте своего действия при введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном [1].

Исследование БЭ – это вид фармацевтического исследования, при котором сравниваются фармакокинетические и фармакодинамические свойства двух лекарственных форм, чтобы определить, являются ли они по существу эквивалентными. Основная цель состоит в том, чтобы оценить, является ли генерическая версия ЛП (тестируемый препарат) взаимозаменяемой с оригинальным ЛП (референтный препарат) и подтвердить, что безопасность и эффективность генерика сопоставимы с безопасностью и эффективностью соответствующих препаратов-оригинаторов.

Согласно данным Kessler et al. (2005), в США тревожные расстройства диагностируют у 18,1% населения в год (в том числе специфические фобии – 8,7%, социофобии – 6,8%, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – 3,5%, генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – 3,1%, паническое расстройство – 2,7%) [2]. Согласно мета-анализу результатов эпидемиологических исследований разных стран мира, за период с 1980 по 2013 г. тревожные расстройства в течение года выявляли у 6,7% населения. Женщины чаще страдали тревожными расстройствами, чем мужчины (8,7 против 4,3%) [3]. Тревога является неотъемлемой составляющей клинической картины различных неврологических заболеваний, служит важнейшим источником дискомфорта и в наибольшей степени определяет уровень психосоциальной дезадаптации. Длительное существование тревожного расстройства обусловливает развитие депрессии и ухудшает прогноз соматических заболеваний, в связи с чем противотревожные ЛП представляют собой одну из наиболее востребованных в клинической практике групп психофармакологических средств [4]. Одной из групп противотревожных ЛП являются бензодиазепины, которые из-за своего неселективного связывания с бензодиазепиновыми рецепторами 2 и 3 подтипов проявляют гораздо больше побочных эффектов, нежели терапевтических свойств. Бензодиазепины могут вызывать привыкание, поэтому их следует избегать или использовать с осторожностью у пациентов с тенденциями злоупотребления психоактивными веществами, в том числе и алкоголем. Атипичные бензодиазепины (алпразолам, клоназепам, лоразепам) имеют в 3 раза более высокое сродство к бензодиазепиновым рецепторам по сравнению с таковым у типичных бензодиазепинов, поэтому оказывают более мощное влияние. Для этих ЛП характерно быстрое начало действия. Они не вызывают инициального обострения тревоги. Но этим положительные эффекты и ограничиваются. Несмотря на то, что спектр их побочных эффектов более узкий, чем у типичных бензодиазепинов, он достаточно широк: седация, потенцирование действия алкоголя, риск привыкания, злоупотребления, физической зависимости, синдром отмены, недостаточное влияние на коморбидные симптомы, миорелаксация, угнетение когнитивных функций. Атипичный бензодиазепин тофизопам лишен перечисленного спектра побочных эффектов. Это анксиолитик без седативно-гипнотического действия, поэтому не нарушает выполнения психомоторной и интеллектуальной деятельности, не вызывает миорелаксирующего эффекта, не нарушает и не мешает ежедневной профессиональной деятельности [5]. «Дневной» транквилизатор тофизопам в терапевтических дозах не потенцирует действия алкоголя и практически не вызывает развития физической, психической зависимости и синдрома отмены. Тофизопам обладает умеренной стимулирующей активностью, является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных нарушений, период полувыведения (t1/2) составляет 6–8 ч [4]. Одним из наиболее серьезных состояний у лиц с алкогольной зависимостью является синдром отмены алкоголя, осложнения которого могут привести к летальному исходу. В соответствии с результатами ряда клинических исследований и мета-анализов ЛП «первой линии» при необходимости медикаментозной коррекции состояния больного считаются бензодиазепины. Федеральный стандарт первичной специализированной медико-санитарной помощи при абстинентном состоянии, вызванном употреблением психоактивных веществ (2015), предусматривает приме-

нение при синдроме отмены алкоголя диазепама, феназепама, лоразепама, оксазепама, клоназепама, тофизопама, хлордиазепоксида, медазепама или алпразолама [6]. Таким образом, появление нового ЛП, содержащего в качестве активного вещества тофизопам, увеличит качество лечения больных с тревожными расстройствами, в том числе развившимися на фоне различных соматических заболеваний, а также качество помощи пациентам с алкогольным абстинентным синдромом.

Производственным республиканским унитарным предприятием «Минскинтеркапс» разработан ЛП в капсулах, содержащий в качестве активного ингредиента тофизопам. Для оценки его биоэквивалентности было проведено рандомизированное открытое перекрестное исследование с частичным репликативным дизайном по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности ЛП Грандопам (МНН – Тофизопам), капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак.

Целью исследования явилась оценка фармакокинетических параметров ЛП тофизопама у здоровых добровольцев. В качестве параметров для оценки биоэквивалентности были использованы показатели биоэквивалентности AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max}.

Задачи исследования:

1. Сравнительная оценка безопасности применения ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) на основании анализа НЯ.

2. Сравнительная оценка фармакокинетических параметров ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак.

3. Сравнительная оценка биодоступности и биоэквивалентности ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено по Протоколу клинического испытания № TOFISOPAM-2020, версия 2.0 от 07.04.2021 у здоровых добровольцев натощак в исследовательском центре ООО «Экс севен клиникал ресеч», г. Санкт-Петербург, в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (GCP), этическими требованиями и принципами, изложенными в Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, Правилами Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, Правилами проведения исследований биоэквивалентности ЛП в рамках Евразийского экономического союза [1, 7].

Исследуемые препараты:

Испытуемый препарат: Грандопам, капсулы 50 мг, страна производства – Республика Беларусь.

Препарат сравнения: Грандаксин®, таблетки, 50 мг, страна производства – Венгрия, страна приобретения – Республика Беларусь.

Дизайн исследования. Открытое рандомизированное перекрестное исследование с частичным репликативным дизайном с тремя периодами, тремя последовательностями приема ЛП по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности ЛП Грандопам (МНН – Тофизопам), капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак.

Распределение добровольцев на 3 группы (последовательности) было проведено с помощью рандомизации:

– 1 группа (28 добровольцев) в Периоде 1 принимала 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), в Периоде 2 – 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), а в Периоде 3 – 1 капсулу (50 мг) ЛП Грандопам (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь);

– 2 группа (28 добровольцев) в Периоде 1 принимала 1 капсулу (50 мг) ЛП Грандопам (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), в Периоде 2 – 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фарма-

цевтический завод ЭГИС», Венгрия), а в Периоде 3 – 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия);

– 3 группа (28 добровольцев) в Периоде 1 принимала 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), в Периоде 2 – 1 капсулу (50 мг) ЛП Грандопам (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), а в Периоде 3 – 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия).

Максимальная продолжительность участия в исследовании для одного добровольца составляла не более 29 дней. Скрининг проводился максимально до 14 дней до применения ЛП исследования.

В рамках данного исследования добровольцы в каждом из трех периодов были госпитализированы вечером накануне дня приема ЛП (как минимум за 12 ч до приема ЛП) для проведения процедур Периодов 1–3 и приема 1 капсулы ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) или 1 таблетки ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), в зависимости от последовательности, в которую они были рандомизированы. ЛП принимали по схеме, определяемой последовательностью (RTR, TRR или RRT): здоровые добровольцы, в ходе одного из периодов однократно принимавшие ЛП Грандопам (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), в ходе двух других периодов принимали ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия).

График отбора образцов: до приема препаратов исследования и через 10 мин (10 ± 2 мин), 20 мин (20 ± 2 мин), 30 мин (30 ± 2 мин), 40 мин (40 ± 2 мин), 50 мин (50 мин ± 2 мин), 1 ч (60 ± 2 мин), 1,25 ч (1 ч 15 мин ± 2 мин), 1,5 ч (1 ч 30 мин ± 2 мин), 1,75 ч (1 ч 45 мин ± 2 мин), 2 ч (2 ч ± 2 мин), 2,5 ч (2 ч 30 мин ± 2 мин), 3 ч (3 ч ± 2 мин), 4 ч (4 ч ± 5 мин), 5 ч (5 ч ± 5 мин), 6 ч (6 ч ± 5 мин), 8 ч (8 ч ± 5 мин), 10 ч (10 ч ± 5 мин), 12 ч (12 ч ± 5 мин) и 24 ч (24 ч ± 10 мин) после приема ЛП.

Отмывочный период составлял 4 дня с момента каждого приема ЛП исследования.

Процедуры исследования, проводимые с целью определения фармакокинетических характеристик ЛП и оценки их безопасности применения, были идентичны у всех добровольцев в каждом периоде исследования.

Биоаналитические исследования. Аналитическая часть исследования была проведена на базе Общества с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), г. Москва.

Пробоподготовка проводилась способом осаждения белков плазмы крови ацетонитрилом. Количественное определение проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием масс-спектрометрического детектора с тройным квадруполем. Разработанная методика была валидирована по следующим валидационным параметрам: селективность, специфичность, эффект матрицы, калибровочная кривая (линейность), точность, прецизионность, степень извлечения, нижний предел количественного определения, предел обнаружения, перенос пробы, стабильность. При проведении валидации результаты соответствовали критериям приемлемости, указанным в таблице 1. Подтвержденный аналитический диапазон методики составил 0,30 – 200,00 нг/мл в плазме крови, что позволяет применять разработанную методику для проведения аналитической части исследований фармакокинетики препаратов тофизопама.

Статистические методы. Дисперсионный анализ (ANOVA) в отношении показателей максимальной концентрации в крови (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой (AUC) проводился на логарифмически преобразованных данных с помощью программы «Phoenix WinNonlin». Использовалась процедура линейной модели смешанных эффектов (LMEM). Статистическая модель дисперсионного анализа включала в себя следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: последовательность приема ЛП, ЛП, добровольцы и период исследования. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации используется при расчете 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношения средних значений фармакокинетических параметров.

Результаты дисперсионного анализа позволили для сравниваемых параметров

Таблица 1. – Валидационные характеристики и критерии их приемлемости

Валидационная характеристика	Критерий приемлемости
Селективность	Для образцов, приготовленных из интактной биологической матрицы: сигналы аналита ≤ 20% от сигнала нижнего предела количественного определения (Lower limit of quantification, НПКО), сигнал внутреннего стандарта (ВС) ≤ 5% от сигнала ВС соответственно.
Специфичность	Значения параметров пригодности хроматографической системы аналита и ВС должны соответствовать следующим критериям:
	для тофизопама: эффективность (N) от 1138 до 1390 теоретических тарелок (ТТ), фактор асимметрии (Tailing factor, TF) от 0,99 до 1,21, разрешение (Rs) не менее 2
	для диазепама: N от 1934 до 2363 ТТ, TF от 1,19 до 1,46, Rs не менее 2
Эффект матрицы	Коэффициент вариации (Coefficient of variation, CV) ≤ 15% – для фактора матрицы ($M_{f,}$), нормализованного по ВС
Степень извлечения	Относительное стандартное отклонение (Relative standard deviation, RSD) ≤ 15% – для рассчитанных значений степени извлечения аналита из биологических матриц
Калибровочная кривая (линейность)	Коэффициент корреляции r ≥ 0,99; -20% ≤ относительной погрешности (Е), % ≤ 20% – для концентрации на уровне НПКО, -15% ≤ Е, % ≤ 15% – для концентраций остальных точек
Точность внутри цикла, между циклами № 1 и 2, между циклами № 1, 2, 3	-20% ≤ Е, % ≤ 20% – для концентрации на уровне НПКО, -15% ≤ Е, % ≤ 15% – для концентраций остальных точек
Прецизионность внутри цикла, между циклами № 1 и 2, между циклами № 1, 2, 3	RSD ≤ 20% – для концентрации на уровне НПКО, RSD ≤ 20% – для концентраций остальных точек
НПКО и предел обнаружения	Для концентрации на уровне НПКО: RSD ≤ 20%, -20% ≤ Е, % ≤ 20%
Стабильность: – «настольная»; – «постпрепаративная»; – при трехкратной заморозке-разморозке; – исходных стандартных растворов аналита и ВС; – долгосрочная	-15% ≤ Е, % ≤ 15% – для концентраций анализируемого вещества, -15% ≤ Е, % ≤ 15% – для площадей ВС
Перенос пробы	Для образцов, приготовленных из интактной биологической матрицы: сигналы аналита ≤ 20% от сигнала НПКО, сигнал ВС ≤ 5% от сигнала ВС соответственно

принять нулевую гипотезу о том, что различия в средних значениях основных фармакокинетических параметров не вызваны различиями между сравниваемыми ЛП – все факторы, кроме фактора «Последовательность приема» для фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, факторов «Период» и «Добровольцы» – для основных фармакокинетических параметров, не вносят статистически значимый вклад в общую вариацию фармакокинетических параметров C_{max}, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$.

Была произведена оценка статистической мощности исследования с учетом полученных коэффициентов внутриндивидуальной вариации (CV_{intra}) фармакокинетических параметров C_{max} (CV_{intra} = 44,90%), AUC_{0-t} (CV_{intra} = 28,60%) и $AUC_{0-\infty}$ (CV_{intra} = 28,30%).

Расчет мощности выполнен с использованием программного обеспечения R Project 3.5.1 (пакет «PowerTOST», версия 1.4-9). Статистическая мощность исследования по фармакокинетическому параметру C_{max} составила 89,94 %, по фармакокинетическому параметру AUC_{0-t} – 99,77%, по фармакокинетическому параметру $AUC_{0-\infty}$ – 99,80%.

Критерии биоэквивалентности. Заключение о биоэквивалентности соответствующего параметра принимается в случае соблюдения требований обеих односторонних интервальных гипотез, то есть, когда границы 90% ДИ полностью укладываются в диапазон значений для биоэквивалентности.

В данном исследовании для показателя AUC_{0-t} установлены границы биоэквивалентности от 80,00 до 125,00%.

Для показателя C_{max}, с учетом предполагаемой высокой внутрииндивидуальной вариабельности препарата и с учетом применения частичного репликативного дизайна, согласно требованиям Решения № 85 ЕАЭК от 03.11.2016, границы биоэквивалентности могут быть расширены максимально до 69,84–143,19%. Определение фактической степени расширения границ признания биоэквивалентности будет основано на значении показателя внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}), которое будет получено по результатам исследования биоэквивалентности с использованием метода взвешенной средней биоэквивалентности.

Таким образом, ЛП будут считаться биоэквивалентными, если границы оцененных 90% ДИ для AUC и C_{max} будут находиться в вышеуказанных пределах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования были изучены сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность исследуемого ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП сравнения Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак, на основании статистического анализа фармакокинетических параметров (ANOVA).

Индивидуальные профили изменения значений концентраций (C) тофизопама в плазме крови человека во времени (t), зарегистрированные после приема ЛП Грандопам (T) и Грандаксин® (R), характеризовались максимальной концентрацией действующего вещества (ДВ) (C_{max}) и временем ее достижения (T_{max}), площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема ЛП до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}), площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема ЛП до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$).

Дополнительно определяли следующие фармакокинетические параметры: $T_{1/2}$ – период полувыведения ДВ, Kel – константа скорости терминальной элиминации лекарственного вещества, MRT – среднее время удерживания ДВ в плазме (mean residence time), $AUC_{\tau-\infty}$ – экстраполируемая площадь.

Сведения о фармакокинетических показателях исследования ЛП указаны в таблице 2.

Усредненные фармакокинетические профили концентрации тофизопама в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого ЛП Грандопам и референтного ЛП Грандаксин® в линейных координатах после однократного приема тестируемого или референтного ЛП представлены на рисунке 1.

На основании полученных данных можно констатировать, что для тофизопама 90% ДИ для отношения значений C_{max}, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ составил 98,98–120,07 %, 97,90–111,07% и 97,03–109,96% соответственно. Полученные ДИ лежат в пределах, установленных Протоколом исследования (71,91–139,06% для C_{max}, 80,00–125,00% для AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$), что говорит о статистическом доказательстве биоэквивалентности исследуемых ЛП на данной выборке

Таблица 2. – Фармакокинетические показатели ЛП исследования Грандопам и Грандаксин®

Показатель	Грандопам	Грандаксин®
C_{max}, нг/мл	51,11 ± 41,09	44,86 ± 33,28
AUC_{0-t}, нг*ч/мл	102,99 ± 69,11	95,40 ± 61,67
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	107,70 ± 71,21	100,35 ± 63,43
K_{el}, $ч^{-1}$	0,216 ± 0,133	0,205 ± 0,119
T_{max}, ч	1,20 ± 0,48	1,19 ± 0,69
$T_{1/2}$, ч	4,34 ± 2,23	4,78 ± 3,19
MRT, ч	3,45 ± 1,85	3,40 ± 1,61

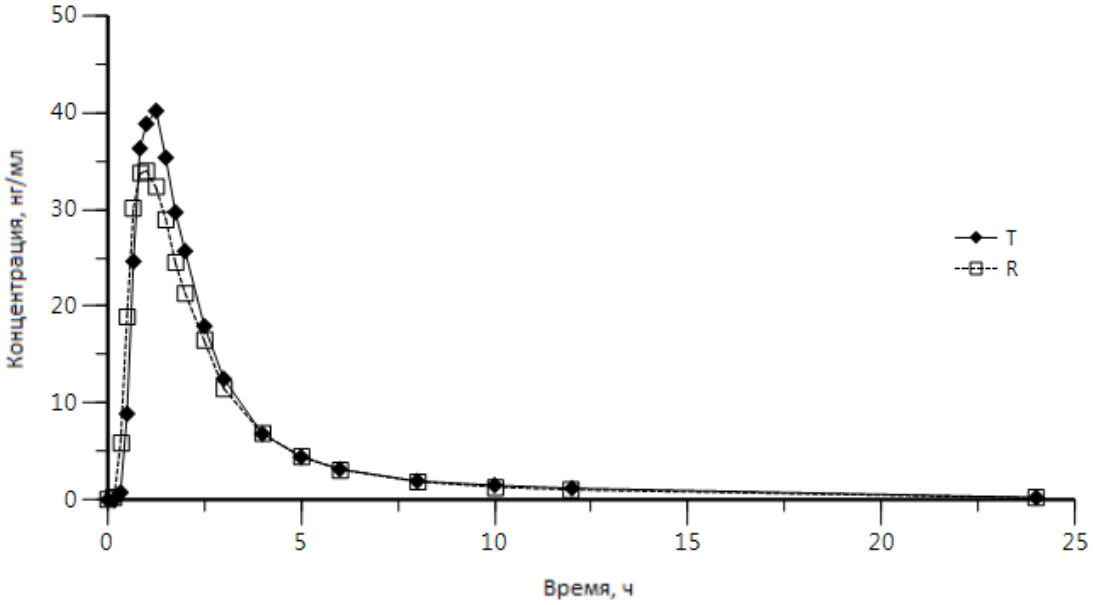


Рисунок 1. – Усредненные фармакокинетические профили концентрации тофизопама в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного ЛП в линейных координатах

добровольцев. Статистическая мощность исследования по фармакокинетическому параметру C_{max} составила 89,94%, по фармакокинетическому параметру AUC_{0-t} – 99,77%, по фармакокинетическому параметру $AUC_{0-\infty}$ – 99,80%.

Таким образом, ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП сравнения Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) являются биоэквивалентными.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования изучена сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность двух ЛП тофизопама – Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия).

90% доверительные интервалы, рассчитанные параметрическими методами для ожидаемых средних значений основных фармакокинетических параметров AUC и C_{max}, полностью входят в диапазон биоэквивалентности. Профиль безопасности обоих ЛП можно оценить как сопоставимый и удовлетворительный.

SUMMARY

L. I. Pokachailo

GRANDOPAM AND GRANDAXIN®: BIOEQUIVALENCE STUDY WITH A SINGLE INTAKE ON AN EMPTY STOMACH

The article is devoted to the experimental proof of the biological equivalence of two drugs containing tophizopam – Grandopam, capsules, 50 mg produced by UE "Minskinterkaps", the Republic of Belarus and the drug Grandaxin®, tablets, 50 mg produced by CJSC "Pharmaceutical Plant EGIS", Hungary, on healthy volunteers on an empty stomach. As a result of the study, the biological equivalence of drugs – Grandopam and Grandaxin® – was established. For Tophizopam the criteria for comparability of the maximum concentration in the blood serum after taking the drug and the area under the pharmacokinetic curve are met. 90% confidence intervals for the expected mean values of the main pharmacokinetic parameters AUC and C_{max} are fully within the bioequivalence range. The safety profile of both drugs is assessed as comparable and satisfactory.

Keywords: Tophizopam, Grandopam, Grandaxin, bioequivalence.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 85. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (дата обращения: 15.05.2026).

2. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication / R. C. Kessler, W. T. Chiu, O. Demler [et al.] // Archives of general psychiatry. – 2005. – Vol. 62, N 6. – P. 617–627. – DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617.

3. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013 / Z. Steel, C. Marnane, C. Iranpour [et al.] // International journal of epidemiology. – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 476–493. – DOI: 10.1093/ije/dyu038.

4. Агамамедова, И. Н. Тофизопам: терапия тревоги у пациентов неврологического профиля / И. Н. Агамамедова, Т. Е. Никитина // Медицинский Совет. – 2016. – № 11. – Р. 48 – 50. – DOI: 10.21518/2079-701X-2016-11-48-50.

5. Акарачкова, Е. С. Применение психотропных препаратов врачом общей практики: за и против / Е. С. Акарачкова, О. В. Котова // Поликлиника. – 2016. – № 1 (Спецвыпуск). – С. 15–20.

6. Терапия неосложненного синдрома отмены алкоголя с позиций доказательной медицины: фокус на бензодиазепины / Д. В. Иващенко, Е. А. Брюн, Л. М. Савченко, Д. А. Сычев // Наркология. – 2016. – Т. 15, № 12. – С. 83–91.

7. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 79. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e21/m3u4481wsjaquchmxckqythcojef9d3f/cncd_21112016_79_doc.pdf. (дата обращения: 15.05.2026).

REFERENCES

1. On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 85. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (data obrashcheniia: 15.05.2026). (In Russ.)

2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):617–27. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617

3. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. Int J Epidemiol. 2014;43(2):476–93. doi: 10.1093/ije/dyu038

4. Agamamedova IN, Nikitina TE. Tofisopam: treatment of anxiety in neurological patients. Meditsinskii Sovet. 2016;(11):48 – 50. doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-48-50. (In Russ.)

5. Akarachkova ES, Kotova OV. The use of psychotropic drugs by general practitioners: pros and cons. Poliklinika. 2016;(1 Spetsvypusk):15–20. (In Russ.)

6. Ivashchenko DV, Briun EA, Savchenko LM, Sychev DA. Evidence-Based Treatment of Uncomplicated Alcohol Withdrawal Syndrome: Focus on Benzodiazepines. Narkologiia. 2016;15(12):83–91. (In Russ.)

7. On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 79. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e21/m3u4481wsjaquchmxckqythcojef9d3f/cncd_21112016_79_doc.pdf. (data obrashcheniia: 15.05.2026). (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:
220075, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Инженерная, 26,
УП «Минскинтеркапс»,
тел/факс: +375 (17) 230-16-82
e-mail: pokachailo@mic.by,
Покачайло Л. И.

Поступила 08.06.2026 г.